

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 — N° 234

LES CONDITIONS FONCTIONNELLES
DES VOIES BILIAIRES
AU COURS
DES ANESTHÉSIES GÉNÉRALES
Nouvelles Recherches Expérimentales

Travail de l'Unité de Recherches Chirurgicales
de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Hôpital Edouard-Herriot - Lyon

(Directeur-Professeur : P. MALLET-GUY)

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Décembre 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FRANÇOISE TARDY

née le 9 Juillet 1938, à GENÈVE (Suisse)

LES CONDITIONS FONCTIONNELLES
DES VOIES BILIAIRES
AU COURS
DES ANESTHÉSIES GÉNÉRALES

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 — N° 234

LES CONDITIONS FONCTIONNELLES
DES VOIES BILIAIRES
AU COURS
DES ANESTHÉSIES GÉNÉRALES

Nouvelles Recherches Expérimentales

Travail de l'Unité de Recherches Chirurgicales
de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Hôpital Edouard-Herriot - Lyon

(Directeur-Professeur : P. MALLET-GUY)

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Décembre 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FRANÇOISE TARDY

née le 9 Juillet 1938, à GENÈVE (Suisse)



Doyens honoraires : M. J. LÉPINE, Membre de l'Institut. - M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen : M. J.-F. CIER. Assesseurs : MM. M. LEVRAT, L. REVOL,

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

MM.

CIBERT Clinique urologique.
PONTIUS (détaché à Beyrouth) Physique biologique.
DECHAUME Clinique neuro psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER Clinique chirurgicale B.
P.-RAVAULT Clinique médicale B.
FROMENT Clinique et prophyl. cardio-vasc.
CROIZAT Clinique médicale C.
ENSELME Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY Clinique chirurgicale A.
REVOL Pharmacie galénique.
PIGEAUD Clinique obstétricale.
BOURRET Médecine du travail.
LEVRAT Clinique médicale A.
SOHIER Hygiène et action sanitaire et soc.
NETIEN Botanique et cryptogamie.
BERTRAND Clinique chirurgicale C.
BADINAND Chimie analytique pharmacut
DREYON Pharmacie chim. et pharmacologie
ROCHE Médecine légale et déontologie.
COUDERT Parasitologie et pathologie exot.
MOUNIER-KUHN Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE Clinique ophtalmologique.
THIERS Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN Clinique de pneumo-phthisiologie.
CRYSSSEL Clinique chirurg. orthop. et traum.
DARGENT Clinique carcinologique.
GUICHARD Anatomie pathologique.

PROFESSEURS

GIRARD Paul Pathologie générale et expérim.
LATARJET Anatomie.
PEYCELON Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel Clinique médicale D
VACHON Pathologie médicale.
GALY Physio-pathol. des voies respirat.
PAPILLON Radiologie.
JEUNE Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
GONIN Thérapeutique.
MONNET Bactériologie.
BANSILLON Physiol. et pathol. obstétricales.
CHATONNET Physiologie B.
GUINET Paul Clinique endocrinologique.
TRILLAT Clinique de chirurgie orthopéd.
FRIEDEL Charles Clinique stomatologique.
MARION J. Clin. de chir. et d'orthop. infantiles
DORCHE Matière médicale et législation phar.
DUMONT Louis Histologie et embryologie.
PERRAT Chimie.
CIER J.F. Physiologie A.
PERRIN J. Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre Clinique de chirurgie cardiaque.
SARROUY Clinique médicale infantile.
X.... Clinique des maladies infectieuses.
X.... Biologie médic. et pharmacodyn.
X.... Clinique gynécologique.
X.... Hydrologie Thérapeutique, climatologie et écologie sociale.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER Phys. nucléaire appliq. à la méd.
BERTOYE Bactériologie.
MANSUY Neuro-chirurgie.
COLLET Chimie générale et pharmacut.
LACROIX Hygiène et climatologie.
LIARAS Clinique chirurg., propédeutique.
LECUIRE Neuro-chirurgie.
REVOL Louis Médecine générale.
GOINARD Thérapeutique chirurgicale
CIER André Pharmacie chimiq. et pharmaco.
PONT Maurice Médecine générale
TRAEGER Médecine générale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN Parasitologie.
FEROLDI Anatomie pathologique.
MORET Robert Physique biologique.
ODDOUX Lucien Botanique et cryptogamie.
DE SOLLIERS Chimie analytique.
DESPIERRES C. Médecine générale.
GARIN Jean-Paul Parasitologie.
TOLOT François Médecine du travail.

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS TITULAIRES

CREYSSSEL Roger Chimie biologique.
THIVOLET Jean Hygiène.
PINET Electro-radiologie.
GUYOTAT Jean Neuro-psychiatrie.
DESCÔTES J. Chirurgie générale.
JOUVET Pathologie expérimentale.
PEYRIN Physique biologique.
TOMMASI Anatomie pathologique.
BUFFARD Electro-radiologie.
LEJEUNE Médecine génér. et thérapeutique
DE MOURGUES F. Stomatologie.
NAUSSAC Maladies infectieuses.
REBOUILLAT Chirurgie générale.
ROMAGNY Pédiatrie.
DELAHAYE J.P. Médecine générale.
DELEUZE R. Anesthésiologie.
GIRAUD M. Electro-rad. diagn. et thérapeut.
MICHEL Anesthésiologie.
FRANÇOIS René Pédiatrie et puériculture.
MICHOUILLER Chirurgie générale.
COLOMB Daniel Dermatologie.
LAMBERT Médecine générale.
FRIES Médecine générale.
GILLY Pédiatrie.
ROBERT Médecine générale.
BOUCHET Alain Anatomie.
BETHENOD Pédiatrie
GERMAIN Immunologie, sérologie, hématol.
KALB J.-Claude Pneumo-phthisiologie.
LABRE François Pédiatrie
SOUSTELLE Chirurgie générale
VIALA Médecine générale.
VINGENT Bactériol., parasitologie, virologie.
COLIN Marcel Médecine légale.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

FAVRE-GILLY J. Hématologie.
GIROD Histologie et embryologie.
GRAS Jean Chimie biologique.
MALLEIN René Chimie analytique.
RIFFAT Georges Hygiène.
FAUCON Biologie méd. et pharmacodynam.
FLANDROIS Physiologie.
VIALIER-RAYNARD Bactériologie.
ROLLET Pharmacie galénique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

BONAMOUR G. Ophtalmologie.
DE MOURGUES G. Chirurgie générale.
DEVIC Michel Médecine générale.
DUMONT Martial Obstétrique.
DURAND Louis Urologie.
FRANCILLON J. Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène Chirurgie générale.
SCHOTT Bernard Neuro-psychiatrie.
ALLÈGRE G. Neuro-chirurgie.
CHASSARD J.-L. Electro-radiologie.
FAYSSE Robert Orthopédie.
GAILLARD Jean Oto-rhino-laryngologie.
GARDE A. Médecine générale.
HUGONNIER R. Ophtalmologie.
MARET Gilbert Chirurgie générale.
MORNEUX René Médecine générale.
NORMAND Jean Médecine générale.
PERRIN André Médecine générale.
DUMAS P. Stomatologie.
GARMIER Obstétrique.
NOEL Gilbert Médecine générale.
SCHNEPP Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : P^r MALLET-GUY ; Assesseurs : MM. les P^{rs} Agr. PONT GUILLET, MAILLET,

A MES PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MALLET-GUY

Au cours d'une année que nous avons eu le privilège de passer dans son service, nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances, sa science chirurgicale, le dynamisme de son esprit, ses dons d'organisateur et son enthousiasme dans la recherche.

Il nous a témoigné une grande bienveillance et nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration et de notre très sincère reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PONT

Nous autorisant des liens familiaux qui nous unissent, nous lui avons demandé d'être notre juge bien que le sujet soit fort éloigné de sa spécialité.

Nous le remercions d'avoir accepté et l'assurons de notre respectueuse affection.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. GUILLET

Nous sommes heureuse d'être de ses élèves et lui sommes très reconnaissante de l'honneur qu'il nous fait en siégeant dans notre jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MAILLET

La gentillesse de son accueil et l'intérêt qu'il a manifesté pour notre travail nous ont profondément touchée.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre admiration et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A MADAME LE DOCTEUR C. LAVOIPIERRE

Pour tout ce qu'elle nous a appris, les conseils et l'aide bienveillante qu'elle nous a constamment apportés, nous lui exprimons nos sincères remerciements et notre affectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. BERNARD

Nous tenons à lui exprimer une reconnaissance particulière pour sa collaboration efficace et patiente qui permit la réalisation de ce travail. Nous l'assurons de notre très vive gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUICHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GIRARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. ROCHE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LATARJET

MONSIEUR LE DOCTEUR J. COURJON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. MICHOUPLIER,

Directeur Adjoint de l'Unité de Recherches (I.N.S.E.R.M.)

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDÉE AU COURS DE CE TRAVAIL

ET EN PARTICULIER AU DOCTEUR A. PISSIDIS

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ALEXANDRIE

Notre travail est basé sur un ensemble de 100 expériences sur le chien, dont 76 utilisables, effectuées du 28 novembre 1963 au 28 novembre 1964 dans le Laboratoire de l'U.R.C.I.N.S.E.R.M. dirigé par le Professeur P. MALLET-GUY.

Dans un premier chapitre seront détaillés la technique expérimentale et les différents modes d'enregistrement de la pression biliaire.

Nous étudierons ensuite, dans autant de chapitres successifs, les différents produits que nous avons utilisés :

1° Deux anesthésiques très différents :

- le VIADRIL, anesthésique stéroïde injecté par voie intraveineuse (10 expériences) ;
- le FLUOTHANE, anesthésique volatil administré par inhalation (10 expériences) ;

2° Trois curares :

- la D-TUBOCURARINE, curare naturel ;
- la CELOCURINE et le FLAXEDIL, curares de synthèse ;

3° Enfin, l'association DIPARCOL-DOLOSAL qui peut être utilisée à titre de prémédication ou de complément d'une anesthésie locale.

Pour chacun de ces produits, nous indiquerons le motif de notre choix, leurs propriétés pharmacodynamiques, leur action sur la pression des voies biliaires.

Dans un dernier chapitre enfin, nous indiquerons quels sont ceux de ces produits que l'expérimentation nous autorise à retenir et tenterons de préciser leurs indications respectives au cours de l'anesthésie générale en chirurgie hépato-biliaire.

N. B. — Tout au long des chapitres suivants, nous emploierons pour plus de clarté, et pour éviter les redites, les termes de « Manométrie » pour la manométrie telle qu'elle est pratiquée depuis 22 ans dans le Service du Professeur P. MALLET-GUY, et celui de « Sanborn » pour désigner la manométrie électronique.

INTRODUCTION

L'exploration per-opératoire des voies biliaires : contrôle manométrique et radiologique, a transformé la chirurgie biliaire. En revanche, elle impose presque toujours des conditions particulières d'Anesthésie et deux impératifs essentiels :

- La suppression de toute substance susceptible de modifier la tonicité des voies biliaires ou de perturber l'équilibre neuro-végétatif du malade ;
- L'emploi d'agents anesthésiques peu toxiques pour le foie.

Après de nombreuses expériences, R. FEIT et M. RADEMAKER ont mis au point, en 1951, dans le Laboratoire de Pathologie chirurgicale que dirigeait le Professeur P. MALLET-GUY, une technique anesthésique répondant aux impératifs posés et basés sur l'administration d'Ether en circuit fermé, à l'exclusion de toute prémédication.

Or l'apparition, au cours de ces dernières années, de nouveaux produits anesthésiques ou adjuvants, a modifié considérablement, en les multipliant, les modalités techniques de l'anesthésie générale.

Avant de faire bénéficier la chirurgie biliaire de leur application, notre but est de déterminer, pour quelques-uns d'entre eux choisis pour leur maniabilité ou leur rapidité d'action, leur influence éventuelle sur la pression biliaire.

HISTORIQUE

Après NEUBAUER, en 1923, qui, le premier chercha à « influencer » la pression biliaire par le déhydrocholate de soude, les physiologistes cherchèrent souvent à modifier le tonus des voies biliaires par l'injection de pharmacodynamiques à une époque où la manométrie restait du domaine du Laboratoire.

L'application de cette méthode d'examen à l'acte opératoire lui-même, dont le mérite revient à notre Maître, le Professeur P. MALLET-GUY, allait poser par contre, dès 1942, le problème d'éviter toute perturbation du tonus de la vésicule et du cholédoque, d'obtenir un champ opératoire parfaitement calme, de rester en somme dans les conditions physiologiques les plus proches de la normale. La solution de ce problème allait en partie dépendre des modalités de l'anesthésie et des produits (anesthésiques, curares, agents de prémédication) qu'elle est appelée à utiliser.

L'action des anesthésiques sur la pression biliaire fut surtout étudiée entre 1947 et 1951.

— En 1947, Mademoiselle M. RADEMAKER mit en évidence, chez le chien, l'effet hypotonique du Penthotal, paradoxalement non retrouvé avec le Nesdonal, dont la structure chimique et les propriétés générales sont pourtant identiques.

— En 1951, R. FEIT, dans une thèse remarquable, inspirée par le Professeur MALLET-GUY, fait une synthèse des anesthésiques couramment employés et admet « l'inocuité absolue de l'Ether sur le tonus biliaire, mises à part les narcoses au dernier stade, qui sortent de la pratique humaine ».

— Parallèlement, les travaux de G. SÉNÈQUE (1949), Y. SALEMBIER (1951), G. PEZZUOLI et W. MONTORSI (1951) aboutissent aux mêmes conclusions. Ces derniers auteurs prouvent également l'inocuité du Trichloréthylène, mais surtout du Protoxyde d'Azote,

anesthésique trop faible pour permettre une intervention abdominale, mais constituant cependant un excellent agent d'induction qui sera par la suite souvent mis à profit.

L'expérimentation des curares et la recherche de leurs effets sur la pression biliaire remonte également à la même époque. Peu de travaux leur sont consacrés. Tous aboutissent à des conclusions contradictoires :

— En 1946, puis en 1948, M. ROYER et F.-J. MANFREDI enregistrent des effets hypotoniques constants avec l'Intocostrine. Mais leurs conditions d'expérience (cathétérisme cholédocien transduodéal) s'éloignaient beaucoup trop des conditions réalisées lors de l'exploration manométrique habituelle des voies biliaires pour être valables.

— De même, Y. SALEMBIER en 1950 conclut à l'inactivité des curares naturels et à l'action hypotonique constante des curares de synthèse, mais son étude était effectuée sur des malades portant un drainage biliaire pour des contrôles manométriques post-opératoires discutables, et à des doses assez minimes pour ne pas entraîner une nouvelle anesthésie.

— En 1951, R. FEIT et M. RADEMAKER recueillent des effets tantôt hyper, tantôt hypotoniques avec l'Intocostrine (4 hypertonies, 4 hypotonies, pour un effet nul) et également avec le Flaxedil (3 effets nuls, 2 hypotonies, 1 hypertonie, des réactions diverses dans 2 cas, avec des « chapelets » d'hyper et d'hypotonie).

— La même année, G. PEZZUOLI et W. MONTORSI admettent l'inocuité des curarisants à dose faible, et l'action hypotonique constante des curares naturels utilisés aux doses susceptibles de provoquer une paralysie musculaire complète.

Au total, ces discordances dans les résultats avaient, à l'époque, abouti à la condamnation formelle de leur emploi en anesthésie générale au cours de la chirurgie biliaire.

Les mêmes conclusions devaient sanctionner l'étude des *médicaments pré-anesthésiques*. Mais, pour eux, la plupart des auteurs, dont DOYON, BAINBRIDGE, DALE (1926), M.C. GOWAN, BUTSCH et WALTER (1936), DOUBILET et COLP (1937), RYAN, DOUBILET et MUHOLLAND (1949), FEIT et RADEMAKER (1950-1951),

puis, plus tard, R. MENGUY et ses Collaborateurs de la Mayo Clinic à Rochester (1958) s'accordèrent sur leurs effets, d'ailleurs prévisibles :

- Effet hypertonique des opiacés (type Morphine) qui sont vagotoniques ;
- Effets hypotoniques des belladonnés (type Atropine) qui sont vagolytiques.

Il n'y a guère que pour les antihistaminiques de synthèse, dont le pouvoir hypnogène aurait pu être un heureux adjuvant à la prémédication (M. LABORIT) que la discussion reste ouverte, sur l'un d'entre eux tout au moins, le N. Diméthyl-amino-méthyl-éthyl-dibenzo-parathiazine, commercialisé en France sous le nom de PHENERGAN. Les travaux de G. PEZZUOLI et W. MONTORSI (1951) concluent à l'absence de modification sensible de la pression biliaire alors que la même année, dans les mêmes circonstances expérimentales, R. FEIT et M. RADEMAKER trouvent, avec le même produit : deux hypertonies légères, une hypertonie et une hypotonie importantes sur un total de cinq expériences.

Depuis 1951, à notre connaissance, aucun travail expérimental nouveau n'est venu confirmer ou infirmer ces résultats, ni n'a été entrepris sur l'un ou l'autre des multiples produits récents, d'emploi courant actuellement en chirurgie générale, à l'exception d'un travail de LODI (Italie) sur le Fluothane, mais dont il nous a été impossible de connaître les conclusions.

Est-ce à dire que la chirurgie biliaire ait renoncé à leurs avantages ? Non, loin de là, et pour nombre de chirurgiens la qualité de la manométrie doit céder le pas à celle de l'anesthésie. Ainsi en est-il entre autres pour P. HUGUENARD (1960) qui « préfère une dépression généralisée des systèmes régulateurs modifiant toujours, dans le même sens et au même degré la motricité des voies biliaires », ou L. LENGARD (1963) qui affirme que « la manométrie n'est qu'un appoint ne risquant guère d'être modifié par un type ou un autre d'anesthésie ».

Pour notre part, restés fidèles à la manométrie, sûrs de sa valeur d'exploration, plus fine et plus physiologique que la simple exploration instrumentale, convaincus du bien-fondé des

conclusions de R. FEIT, nous avons toujours employé le même mode d'anesthésie, répondant au schéma suivant :

- 1° Absence de toute prémédication ;
- 2° Injection de Nesdonal pour obtenir la perte de conscience ;
- 3° Induction poursuivie au masque à l'Oxygène et au Protoxyde d'Azote réduit progressivement au profit de l'Ether que l'on administre en circuit fermé (circuit-filtre et va-et-vient) jusqu'à l'obtention du plan II du stade chirurgical ;
- 4° Intubation trachéale systématique pour assurer une meilleure ventilation et permettre l'aspiration des sécrétions bronchiques dues à l'Ether et à l'absence de prémédication.

Ainsi, les avantages de l'Ether, anesthésique puissant, peu toxique, aux effets facilement réversibles, d'action myorésolutive propre, ne provoquant pas de dépression respiratoire, l'ont-ils emporté jusqu'à ce jour sur les inconvénients non négligeables : dangers d'explosion, irritation des muqueuses respiratoires surtout, devant son inocuité sur la pression des voies biliaires.

Toutefois, non opposés *par principe* à l'emploi de nouveaux produits anesthésiques ou curares, il nous a paru cependant indispensable de les soumettre, avant de les accepter, au banc d'essai de la vérification expérimentale.

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

I. — LES SUJETS D'EXPÉRIENCE.

Les expériences ont été réalisées sur des chiens indemnes de toute expérimentation et d'un poids élevé, dépassant, pour la plupart, 14 kilos. Ce choix avait pour nous un triple but :

- diminuer, dans la mesure du possible, le choc opératoire, dont on sait qu'il modifie considérablement l'état fonctionnel des voies biliaires ;
- faciliter l'abord et l'intubation des voies biliaires, d'ordinaire assez grêles chez le chien ;
- se rapprocher enfin des conditions de la chirurgie humaine.

II. — L'INTERVENTION.

Le schéma est identique pour chaque expérience :

1° Anesthésie générale ;

2° Intubation du cholédoque par voie trans-cystique.

1° *L'anesthésie générale* comporte :

a) Une injection de Nesdonal (Penthiobarbital sodique) dilué à 5 %. A l'exclusion de toute prémédication, son action sur le tonus des voies biliaires est très fugace, et considérée comme nulle, aux doses employées. La quantité nécessaire pour une anes-

thésie d'une heure environ est calculée en fonction du poids de l'animal à raison de 2,5 cg. par kilo.

Point de détail : cette dose initiale de Nesdonal

- doit être injectée en une seule fois, dans le cas d'expérimentation portant sur un curare, car toute réinjection entraîne un retard du réveil par effet cumulatif ;
- est notablement diminuée, pour permettre un réveil plus rapide, dans les cas où un nouvel anesthésique est étudié, dont on désire voir l'effet isolé.

b) Une intubation trachéale pratiquée sur le chien en état de relâchement musculaire, et en apnée.

c) La poursuite de l'anesthésie, si nécessaire, en pratiquant la respiration contrôlée avec de l'Oxygène pur, en circuit demi-ouvert.

2° *L'intubation du cholédoque par voie trans-cystique :*

Contrairement à la technique expérimentale de R. FEIT qui utilisait surtout le cathétérisme trans-vésiculaire, elle a été pratiquée systématiquement, toujours dans le but de « copier » les conditions mêmes de la chirurgie humaine. La difficulté a été, non pas tant l'intubation du cystique, et à ce sujet nous avons souligné déjà l'intérêt du poids du chien, que la recherche du meilleur cathéter à employer qui n'entraînerait ni inertie, ni coudure des voies biliaires. La rigidité, le calibre fin, la coudure à grand rayon du trocart de Roget nous l'ont fait adopter pour toutes nos expériences.

— Après laparotomie médiane, la position en lordose de l'animal facilitant l'accès, la vésicule est facilement repérée entre deux lobes hépatiques. Une pince en cœur, placée sur le fond vésiculaire, permet une traction douce et attire la vésicule dans le champ opératoire. Cette seule manœuvre suffit en général à exposer clairement le carrefour cystico-cholédocien. Si, au début de nos expériences, nous nous aidions d'une traction divergente à l'aide d'une pince sur le duodénum, nous nous sommes rendus compte qu'elle pouvait, non seulement léser le bas cholédoque

ou le comprimer, mais aussi entraîner un spasme, une hypertonie duodénale capable de retentir fâcheusement sur la pression biliaire, de provoquer une hyperpression biliaire quelquefois longue à disparaître.

— La dissection du cystique est alors entreprise. Elle n'est pas toujours aisée, non pas tant en raison de l'artère cystique qui longe le bord antérieur du cystique, et qu'il est nécessaire souvent, pour ne pas dire toujours, de lier et de sectionner, que de « l'intimité » de ce cystique avec le foie, où il s'imprime dans une véritable gouttière. Pour peu que le chien soit vieux, que le foie soit en mauvais état, cette dissection peut entraîner une hémorragie jamais très abondante, mais souvent gênante.

— Une fois le cystique disséqué, une ligature isole la vésicule, puis il est sectionné partiellement et cathétérisé avec le trocart de Roget poussé sous contrôle de la vue jusque dans le cholédoque. Une ligature le rend solidaire du cystique.

— Cette mise en place dure 10 à 15 minutes en moyenne. La pince en cœur est alors enlevée. Les viscères reprennent librement leur place dans la cavité abdominale. On veille à ce qu'il n'existe ni coudure du cholédoque, ni traction sur le pédicule hépatique. Au cours de l'expérience, rien ne sera plus changé au montage, afin que les conditions restent rigoureusement les mêmes.

III. — LES MÉTHODES D'ENREGISTREMENT.

— Elles reposent avant tout sur la manométrie, pratiquée sur des bases identiques à celles des expériences de R. FEIT et dans les conditions mêmes où elle est réalisée en chirurgie biliaire depuis 1942 dans le Service du Professeur P. MALLET-GUY.

— Nous avons pu cependant perfectionner cette technique par l'adjonction, voire par la substitution dans certains cas, d'un enregistrement électronique qui offre l'avantage sur le plan expérimental d'être prolongé et continu.

1° *La manométrie :*

— Les conditions dans lesquelles elle se déroule ont été

définies dans la Thèse de R. FEIT en 1951 : « le contrôle manométrique des voies biliaires s'effectue en enregistrant sur un cylindre tournant en 25 secondes la courbe de descente d'un clocher d'hyperpression provoquée par l'injection suffisante de solution chlorée, isotonique et isotherme ».

— Au cours de l'expérimentation, 4 manométries successives seront faites ; en général :

- une manométrie témoin après vérification de l'étanchéité de l'appareillage, et le chien étant sous anesthésie générale au Nesdonal ;
- une seconde manométrie faite deux minutes après l'administration du nouvel anesthésique ou curare étudié ;
- une troisième manométrie, 10 à 15 minutes après ;
- une dernière manométrie enfin, 5 à 10 minutes après le réveil du chien.

— Dans toutes nos expérimentations, nous n'avons reconnu comme valables que des modifications de la pression cholédocienne dépassant 3 cm. d'eau, compte tenu des oscillations respiratoires et de la pression des viscères abdominaux sur le carrefour sous-hépatique.

2° *L'enregistrement électronique :*

— Employée isolément, sans hyperpression, cette technique est de réalisation facile. Mis à part le réglage de l'appareil qui demande environ 30 minutes, il suffit en effet de raccorder le tube relié au trocart de Roget, préalablement mis en place dans le cholédoque, à la tête du manomètre électronique, et de lire les pressions directement enregistrées sur papier millimétré.

— Ainsi, le schéma de l'expérience est-il simple :

- pendant les 10 premières minutes environ, on établit un tracé témoin ;
- injection du produit étudié ou inhalation d'anesthésique nouveau, après réveil du chien ;

— lecture des modifications éventuelles de la pression jusqu'à 10 minutes environ après le réveil du chien.

— Cette méthode offre sur le plan expérimental de nombreux avantages :

- elle est simple et ne nécessite aucun montage particulier ;
- elle est précise, et la grande sensibilité de l'appareil nous a permis de vérifier de façon éclatante les conclusions de R. FEIT et M. RADEMAKER sur l'influence des mouvements respiratoires et de la pression des viscères abdominaux sur la pression des voies biliaires, principalement au moment du réveil du chien ;
- elle permet un enregistrement continu et prolongé, au besoin de quelques heures ;
- enfin, dans le cadre particulier de notre expérimentation, elle a pu être couplée avec la manométrie par le simple truchement d'un raccord en T.

Nous avons pu noter dans ces cas que la pression de stabilisation de la manométrie était parfois supérieure à la pression réelle intra-cholédocienne. Autrement dit : à l'hyperpression, même modérée, que provoque la manométrie habituelle, les voies biliaires du chien réagissent parfois par un spasme demandant plus de 25 secondes (temps de rotation du tambour) pour régresser. Ainsi, l'absence d'hyperpression provoquée est un avantage supplémentaire à l'actif de l'enregistrement électronique.

Elle présente en revanche un inconvénient : la fragilité de l'appareil électronique qui nous a valu quelques déboires et qui est sans doute à l'origine des quelques discordances notées entre les résultats du « Sanborn » et ceux de la manométrie.

IV. — LE CONTRÔLE RADIOLOGIQUE.

— Au cours de certaines expériences, nous avons ajouté à l'enregistrement des pressions intra-cholédociennes la prise de

clichés radiologiques dans l'esprit de vérifier les résultats obtenus par la mesure du diamètre du cholédoque.

— Deux clichés étaient pratiqués :

- l'un immédiatement après la manométrie-témoin ;
- l'autre 5 à 8 minutes après l'injection du produit utilisé.

— Les radiographies étaient effectuées après injection de 5 à 10 cc. de Lipiodol à 40 % dont on sait qu'il ne modifie pas le tonus des voies biliaires.

— Malheureusement, même dans les cas où les différences de pressions notées étaient nettes et constantes, il ne nous a jamais été possible de mettre en évidence des variations radiologiques de la voie biliaire aussi nettes.

Aussi, avons-nous abandonné cette mesure supplémentaire qui n'apportait aucune preuve complémentaire à nos conclusions, mais entraînait au contraire une perte de temps et surtout des manipulations souvent longues, capables de modifier les conditions de l'expérience.

L'HYDROXYDIONE (VIADRIL)

SES EFFETS SUR LA PRESSION BILIAIRE

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES.

L'hémisuccinate du 21-hydroxyprégnandione, ou VIADRIL est le premier stéroïde dénué d'action hormonale et doué d'un pouvoir narcotique indiscutable découvert. Isolé à la suite des travaux de LAUBACH, P'AN et RUDEL, GORDON et GUADAGNI l'emploient pour la première fois chez l'homme en 1955 (Université de Californie). Son étude pharmacodynamique et clinique a pu être réalisée très tôt en France par LABORIT et HUGUENARD dès 1955.

Il donne dans l'eau une solution très alcaline au pH voisin de 9,5, responsable d'accidents veineux fréquemment constatés au début de son utilisation. Le VIADRIL G que nous avons utilisé est une forme de Viadril tamponné au glycolle, qui, tout en améliorant la tolérance veineuse, rend aussi la solution plus rapide et plus stable.

Le produit est pratiquement dépourvu de toute toxicité ; même administré à fortes doses, il n'altère pas les parenchymes rénaux, hépatiques ou myocardiques.

Hypnotique certain, aux pouvoirs analgésiques plus faibles, son action est progressive et se manifeste après un temps de latence plus ou moins long, suivant le mode d'injection : directe ou en perfusion lente et se prolonge 30 à 40 minutes environ.

Le réveil est rapide, sans nausées ni agitation, suivi de la récupération rapide d'un tonus psychique normal, parfois même

euphorique. L'absence de somnolence secondaire est caractéristique, ainsi que l'amnésie qui déborde souvent la période d'induction.

Le Viadril ne possède pas d'action sympathico ou parasympathicolytique spécifique, comme l'ont démontré expérimentalement EICKSTEDT, MORAND et M. LABORIT.

On note cependant :

- l'apparition de sialorrhée et de larmoiement, surtout après une injection rapide ;
- la diminution des réflexes laryngés et pharyngés qui facilite l'intubation trachéale ;
- une action sur la motricité bronchique entraînant une légère broncho-dilatation.

L'absence d'effets hormonaux a été confirmée par les travaux de BONIS et GOFFRINI, mais l'augmentation des 17 céto-stéroïdes après opération chirurgicale sous Viadril prouve qu'il ne s'oppose pas aux effets stressants.

Contrairement aux barbituriques il ne déprime pas les centres respiratoires et agit même, chez l'homme, de façon eupnéisante dans de nombreux cas. Chez le chien, cependant, ses effets respiratoires, souvent considérables, se traduisent par une apnée conditionnée par la dose et la vitesse de l'injection.

Toutefois à cet ensemble de qualités remarquables il faut opposer quelques inconvénients :

- il entraîne une hypotension indéniable, dont on ignore le mécanisme physiologique ;
- d'autre part, l'association avec des potentialisateurs ou des curares est généralement indispensable ; le relâchement musculaire qu'il procure, bien que supérieur à celui des barbituriques, demeure insuffisant en chirurgie abdominale.

Choisi avant tout pour ses propriétés très peu toxiques, le Viadril est un produit intéressant quand une anesthésie générale doit être pratiquée sur un malade âgé, fragile, d'état général

précaire, en raison de son action douce et progressive, de l'absence d'effets sur la respiration et le système neuro-végétatif.

Elle peut être, selon les cas, complétée par une anesthésie locale qui, apportant un supplément d'analgésie, permet une narcose légère avec récupération rapide de la conscience et des réflexes, ou par des petites doses de Penthiobarbital ou de curarisants qui, fortement potentialisés par le Viadril, permettent de réaliser une anesthésie générale suffisamment profonde mais de faible toxicité, contribuant à la gouvernabilité de l'anesthésie stéroïde.

L'influence du Viadril sur la motricité des voies biliaires n'a jamais été expérimentée à notre connaissance, mais l'absence d'effets neuro-végétatifs nous permettait d'envisager un résultat favorable.

CONDITIONS D'EXPÉRIMENTATION.

1° Deux séries d'expériences (11 au total) ont été entreprises :

- 7 expériences avec enregistrement de pression au « Sanborn » seul ;
- 4 expériences avec enregistrements simultanés : « Sanborn »-Manomètre.

2° Pour éviter l'interférence du Nesdonal et du Viadril, les expériences ont été menées comme suit :

- Anesthésie au Nesdonal permettant :
 - la mise en place du cathéter trans-cystique ;
 - la prise de la pression initiale.
- Injection de Viadril, *après réveil complet* du chien ;
- Mesure des pressions pendant l'action de cet anesthésique ;
- Mesure des pressions, enfin, après réveil définitif, constaté, comme précédemment d'ailleurs, par l'apparition d'un réflexe palpébral vif, d'une respiration régulière, de mouvements de

rétraction des pattes en réponse à des incitations douloureuses, de mouvements de déglutition — et considéré comme test d'élimination du produit.

3° Le Viadril, précédemment dilué à raison de 500 mg. dans 20 cc. de soluté physiologique est injecté directement dans la veine à la dose de 2 cc. environ pour 10 kilos de poids. Cette injection est suivie d'une phase courte de polypnée, précédant l'apnée.

LES EXPÉRIENCES.

Voir le Tableau, en fin de Chapitre.

LES RÉSULTATS.

— Sur ces 11 expériences, nous avons eu 1 échec (N° 7352). Expérience inutilisable en raison de la très forte pression initiale, dépassant les limites d'enregistrement du « Sanborn ». Cette hyperpression qui n'était due, nous l'avons vérifié, ni à une coudure, ni à une obstruction des voies biliaires, est sans doute à mettre sur le compte de l'appareil, dont nous avons signalé déjà la difficulté de réglage.

— Sur les 10 expériences restantes, nous obtenons :

— 7 effets nuls ;

— 3 effets hypertoniques, entre 6 et 10 cm d'eau.

Les effets hypertoniques furent tous trois très marqués. Il est à noter que le premier (N° 7357) s'est prolongé après le réveil du chien. Ce fait curieux pourrait, à première vue, mettre en doute le test d'élimination. Nous pensons toutefois que, dans ce cas, comme dans quelques autres analogues, plutôt que le témoin d'un effet retard, cette hyperpression est due à d'autres causes : contractions diaphragmatiques, poussée des viscères abdominaux, qui accompagnent certains réveils mouvementés et rapides chez des chiens particulièrement vifs et résistants. Aussi

n'avons-nous tenu compte surtout, d'une façon générale, que de la comparaison avec la première courbe témoin faite sous anesthésie générale, pour affirmer les perturbations.

— La durée d'action du Viadril a été de 19 minutes, avec des extrêmes allant de 10 à 30 minutes.

Au total, nous retiendrons un fait : 70 % *d'effets nuls*. Ce pourcentage, bien qu'élevé, nous paraît être à la limite de l'indication du Viadril en chirurgie hépato-biliaire. Nous verrons dans quelles conditions et avec quelles réserves nous envisagerons son emploi.

VIADRIL

Expé- rience	Poids du chien	Dose Nesdo- nal	1 ^{re} Mano PS PM	Dose Viadril	Temps (minutes)	2 ^e Mano PS PM	3 ^e Mano PS PM	Temps (minutes)	Mano (Réveil) PS PM	Résultats
7350	24 kg	30 cg	14	125 mg	5	16	16	20	14	0
7352	11 kg	25 cg	27	90 mg	5	INUTILISABLE				
7355	21 kg	50 cg	15	200 mg	5	15	15	10	15	0
7357	15 kg	30 cg	20	125 mg	5	27	27	20	27	Hypertonie + 7 cm
7358	25 kg	50 cg	15	200 mg	5	12	12	20	12	0
7360	6,5 kg	25 cg	6	50 mg	5	4-5	5-6	30	8	0
7363	23 kg	50 cg	15	180 mg	5	15	3 15	30	15 3	0
7361	11,5 kg	23 cg	9	96 mg	5	15-12	15-12	10	6-9	Hypertonie + 6 cm
7365	11,5 kg	25 cg	9	100 mg	5	9	12 8	25	7 12	0
7366	11,5 kg	25 cg	12-14	90 mg	5	14-15	15-18 14-15	20	15 16-20	0
7367	12,5 kg	30 cg	10	100 mg	5	12	14 20-21	20	13 16	Hypertonie

PS : Pression au " SANBORN "

PM : Pression au " MANOMÈTRE "

L'HALOTHANE (FLUOTHANE)

SES EFFETS SUR LA PRESSION BILIAIRE

L'HALOTHANE, ou FLUOTHANE, est un anesthésique volatil, non explosif, découvert par J. RAVENTOS en 1956 et dont les propriétés pharmacologiques furent étudiées par M. JOHNSTONE, BRYCE, SMITH et O'BRIEN.

Il s'agit d'un éthane halogéné, le bromo-chlorotrifluoro-éthane, qui se présente comme un liquide clair, incolore, d'odeur particulière douceâtre, ininflammable.

Il se décompose à la lumière et à l'humidité en divers acides non toxiques pour le malade, mais nocifs pour certains métaux, aluminium, étain.

Liquide très volatil (son point d'ébullition est de 50°2) administré par inhalation, il agit très rapidement, sans altérer les voies bronchiques. Pour une concentration de 1 % dans le circuit d'anesthésie, il entraîne la perte de conscience, à 2,3 % l'anesthésie chirurgicale est obtenue. Dès que la concentration atteint 4 % il s'ensuit un surdosage. La marge entre la dose utile en anesthésie et la dose léthale est donc faible, c'est pourquoi on ne doit administrer ce produit qu'avec un appareil spécial éliminant ainsi les risques de surdosage, grâce à un réglage précis des concentrations.

Parmi ses propriétés pharmacodynamiques, nous retiendrons ses effets sympatholytiques se traduisant par :

— un ralentissement progressif du pouls, avec stabilisation secondaire dont l'origine serait également vagale ;

— une chute discrète de la tension artérielle engendrée par un mécanisme ganglioplégique venant compléter l'inhibition centrale sympathique, mais facile à corriger en modifiant les concentrations anesthésiques.

— D'autre part, on note un arrêt des sécrétions organiques et une diminution de la sécrétion adrénalinique, ainsi qu'un effet broncho-dilatateur.

— Certains travaux, publiés récemment, permettent de conclure à l'absence d'effets toxiques sur le parenchyme rénal et hépatique. En particulier, les anesthésistes de la Mayo Clinic (Rochester, U. S. A.) ont entrepris une étude rétrospective de la mortalité et des complications hépatiques secondaires à des interventions sur la vésicule et les voies biliaires. L'analyse des dossiers de 1 674 malades dont 925 d'entre eux avaient été anesthésiés à l'Ether, et 749 au Fluothane a révélé, après comparaison des résultats, qu'il n'existe aucune différence statistique entre les deux groupes, tant au point de vue mortalité, qu'au point de vue de l'incidence des complications hépato-biliaires ou hépato-cellulaires (étude du Professeur DAWSON et Collaborateurs, 1963).

Son mode d'administration par inhalation, au masque, est simple. On arrive rapidement à l'anesthésie du stade chirurgical. Le relâchement musculaire, parfois insuffisant pour pratiquer l'intubation trachéale, est obtenu par un curarisant : succinylcholine ou gallamine, de préférence à la D-Tubocurarine qui risque de provoquer une chute tensionnelle par action anti-cholinergique renforcée.

Des concentrations élevées, que l'on ne doit pas atteindre, peuvent provoquer une apnée, d'ailleurs facilement réversible en pratiquant quelques insufflations d'oxygène.

Le réveil est rapide, sans nausées, ni vomissements et se produit environ 15 minutes après l'arrêt de l'anesthésie. Cette rapidité peut créer une certaine agitation en réponse aux stimuli douloureux, mais elle est facilement calmée par l'administration d'un analgésique.

Les inconvénients du Fluothane sont avant tout :

- la chute de la tension artérielle, qui se produit au début de l'anesthésie. Mais elle est facilement corrigée ;
- sa puissance d'action, qui nécessite l'emploi d'un appareil spécial (Fluotec) éliminant les risques de surdosage.

L'inconvénient dû à sa puissance anesthésique peut, à l'inverse, être considéré comme une qualité, car, administré dans de bonnes conditions, le Fluothane présente l'avantage majeur d'une induction rapide et calme qui jointe. :

- à l'absence d'irritation des voies respiratoires,
 - à la suppression des risques d'explosion,
 - au réveil rapide et agréable,
- en font un produit intéressant. Il est devenu maintenant un anesthésique d'usage courant après les nombreux travaux qui en ont bien codifié l'emploi.

CONDITIONS D'EXPÉRIMENTATION.

1° Dix expériences ont été pratiquées en deux séries :

- 6 expériences avec enregistrement au « Sanborn » seul ;
- 4 expériences avec enregistrement de la pression à l'aide du manomètre seul, 2 à 10 minutes après inhalation de Fluothane.

2° Comme pour l'anesthésique précédent, et pour les mêmes raisons, le Fluothane a été administré après réveil du chien une fois l'intubation du cholédoque et la prise de la première pression faites sous anesthésie au Nesdonal.

3° Ne disposant pas d'appareil spécial pour l'administration du Fluothane, nous nous sommes contentés de l'administrer en nous servant du bac à éther placé en série sur le circuit classique M. I. E., et monté en va-et-vient. Le fond du bac seulement fut rempli et le robinet d'admission ouvert à la première division, l'arrivée d'oxygène étant réglée à 8-10 litres par minute.

LES EXPÉRIENCES

Expé- rience	Poids du chien	Dose Nesdo- nal	1 ^{re} Mano PS PM	Temps (minutes)	2 ^e Mano PS PM	Temps (minutes)	3 ^e Mano PS PM	Mano Réveil PS PM	Résultats
7486	12 kg	25 cg	10	2	8	10	10	10	0
7490	17 kg	35 cg	20	2	20	10	20	20	0
7504	14 kg	30 cg	9	2	9	10	9	11	0
7505	11,5 kg	23 cg	13	2	13	10	13	14	0
7514	18 kg	40 cg	22	2	22	10	20-22	22	0
7515	11,5 kg	20 cg	15	2	15	10	15	15	0
7495	12 kg	25 cg	20	2	14	10	16	20	Hypotonie—6 cm
7499	13 kg	30 cg	4	2	6	10	4-8	6-8	0
7502	13 kg	30 cg	16-18	2	15	10	16	16	0
7503	13 kg	30 cg	20	2	18	10	20	18-20	0

PS : Pression au " SANBORN "

PM : Pression au " MANOMÈTRE "

LES RÉSULTATS.

Sur ces 10 expériences, nous obtenons :

— 9 *effets nuls* ;

— 1 *effet hypotonique* de 6 cm d'eau.

Cet effet hypotonique (N° 7495) a été inscrit par la méthode de manométrie habituelle. Il fut noté 2 minutes après l'inhalation de Fluothane, et suffisamment net pour ne prêter à aucune discussion.

— L'absence d'appareillage spécial permettant de doser le Fluothane avec précision a été à l'origine de deux surdosages avec apnée prolongée et réveil retardé. Dans un troisième cas, le surdosage a été évité, chez un chien âgé et en mauvais état, en arrêtant l'anesthésie après 2 minutes.

Ce fait, joint aux 90 % *d'effets nuls* nous permet d'envisager désormais son emploi au cours de la chirurgie biliaire avec contrôle manométrique per-opératoire.

LA D - TUBOCURARINE

SES EFFETS SUR LA PRESSION BILIAIRE

PROPRIÉTÉS DES CURARES — GÉNÉRALITÉS.

La première expérience de GRIFFITH et JOHNSON en 1942 sur l'emploi du curare en anesthésie humaine marque une étape importante de son développement. L'adjonction de ce produit au cours d'une anesthésie générale permet d'obtenir un relâchement musculaire profond que l'on atteignait autrefois au prix de doses élevées d'anesthésiques, qui tous, à des degrés divers, sont des toxiques.

Il n'existe pas un, mais des curares, dont les effets principaux dépendent de leur comportement vis-à-vis de l'acétylcholine.

La contraction musculaire est conditionnée par un facteur chimique, l'acétylcholine, sécrétée à la suite de l'excitation nerveuse ; elle réalise, en se fixant sur la plaque motrice, un changement de potentiel électrique et permet ainsi le passage d'un courant qui provoque la contraction musculaire. L'acétylcholine est détruite presque aussitôt et la plaque motrice se repolarise. Le cycle peut alors recommencer.

Les curarisants sont répartis en deux groupes, suivant leur mode d'action au niveau de la plaque motrice :

- Les pachycurares, de structure chimique complexe, agissent par inhibition de la dépolarisation. Ils entrent en compétition avec l'acétylcholine qui devient inefficace.

- Les curarisants de molécule légère, ou leptocurares retardent la dépolarisation. Ils agissent comme l'acétyl-choline mais restent plus longtemps fixés sur la plaque motrice.

L'action de l'acétyl-choline s'exerce non seulement sur la jonction neuro-musculaire (des muscles striés), mais aussi sur la transmission ganglionnaire et les terminaisons para-sympathiques. Les modes d'action différents des curarisants, la multiplicité des systèmes sur lesquels s'exerce cette action, aboutissent à des propriétés très nuancées.

Nous avons sélectionné parmi les curares les plus employés en chirurgie générale, deux pachycurares dont le mode d'action est identique, mais qui présentent quelques différences d'effets secondaires : la D-TUBOCURARINE et la GALLAMINE (ou FLAXEDIL), et un leptocurare du groupe de la succinyl-choline : la CELOCURINE.

LA D-TUBOCURARINE.

KING isola, en 1935, cet alcaloïde, extrait du *Chondrodendron tomentosum* dont la propriété curarisante se rattache à la présence de 2 radicaux d'ammonium quaternaire dans la molécule.

On l'utilise par voie intra-veineuse à raison de 1/4 de mg. par kilo de poids.

Moins de 2 minutes après son injection, et pendant environ 3/4 d'heure, s'installe une atonie de tous les muscles striés d'action volontaire. La progression de cette paralysie dépend de la dose injectée : elle atteint successivement, par ordre de chronaxie croissante, les différents groupes musculaires. Les muscles les premiers atteints sont innervés par les nerfs craniens, le diaphragme n'est immobilisé que par une forte dose. Au fur et à mesure de la décurarisation, on assiste à une régression progressive des paralysies, dans l'ordre inverse de leur installation.

La D-Tubocurarine n'influe pas aux doses cliniques sur le système nerveux central et ne possède donc aucune propriété anesthésique en elle-même. Elle déprime le système nerveux végétatif, sans toutefois le paralyser aux doses habituelles. Ses effets anti-cholinergiques s'exercent non seulement sur les fibres pré-ganglionnaires parasympathiques et sympathiques, mais aussi sur les fibres post-ganglionnaires parasympathiques. Cette dépression affecte donc davantage le système parasympathique, la diminution des réflexes laryngés qui en résulte facilite l'intubation trachéale.

L'injection intra-veineuse du produit est suivie d'une chute légère et transitoire de la tension artérielle systolique et de l'augmentation de la sécrétion salivaire.

Bien que douée d'un certain pouvoir histaminogène, elle n'entraîne pas de broncho-spasme. Elle est dépourvue d'effets toxiques sur le rein et le foie et semble améliorer la résistance au choc opératoire.

L'élimination du produit se fait en grande partie par voie urinaire (80 à 70 %), une faible quantité par la bile (2 %), le reste étant fixé au niveau des tissus. L'élimination biliaire est une propriété constante et particulière à ce produit, la quantité sécrétée suffit pour déterminer des effets curarisants sur une préparation de nerf phrénique — diaphragme de rat (Expériences de ROBELET, M.-G. BIZARD, GRÉGOIRE, Lille, 1964).

Son action est rapide, son effet durable.

CONDITIONS D'EXPÉRIMENTATION.

1° Deux séries d'expériences (18 au total) furent entreprises :

- Dans une première série de 13 expériences, l'enregistrement a été réalisé à l'aide du manomètre dans les conditions habituelles, soit 2 et 12 minutes après l'injection de curare ;

— Dans une seconde série de 5 expériences, l'enregistrement a été réalisé au manomètre électronique seul.

2° L'anesthésie générale au Nesdonal fut poursuivie pendant toute l'expérience. Etant donné l'effet pratiquement nul de de barbiturique sur la pression biliaire, nous avons considéré comme due au curare toute modification enregistrée après son injection.

3° La D-Tubocurarine fut injectée par voie intra-veineuse à la dose de 1/4 de mg. par kilo de poids. Nous avons adopté comme test de décurarisation la reprise des mouvements respiratoires spontanés et des contractions musculaires. Sa durée d'action est de 25 minutes chez le chien.

LES EXPÉRIENCES.

Voir le Tableau à la fin du Chapitre.

LES RÉSULTATS.

Sur les 18 expériences nous avons eu 4 échecs, dont 3 dus à une élévation trop marquée de la pression initiale, avant injection du produit. Dans 2 cas, nous n'avons pas retrouvé d'obstruction mécanique du cholédoque, mais une image radiologique de spasme du sphincter d'Oddi qui ne devait pas céder, même après plusieurs minutes d'attente. Le cholédoque n'était pas dilaté. A l'opposé, dans le troisième cas, le cholédoque était dilaté et coudé sur la radiographie, mais avec une évacuation duodénale normale. Malheureusement, la biopsie du sphincter d'Oddi qui avait été faite fut égarée. La rupture du cholédoque explique le dernier échec.

Dans les 14 expériences utilisables nous avons obtenu :

— 6 effets nuls,

— 5 effets hypertoniques entre 4 et 8 cm. d'eau,

— 3 *effets hypotoniques* entre 4 et 15 cm. d'eau.

L'intensité, la fréquence des effets perturbateurs (57 %) de la D-Tubocurarine sur la pression biliaire sont, nous le pensons, suffisamment explicites et condamnent formellement l'emploi de ce produit au cours de la manométrie per-opératoire.

D - TUBOCURARINE

Expé- rience	Poids du chien	Dose Nesdo- nal	1 ^{re} Mano		Dose Tubo	2 ^e Mano		3 ^e Mano		Mano (Réveil) PS PM	Résultats
			PS	PM		Temps (minutes)	PS	PM	Temps (minutes)		
7105	18 kg	36 cg	8-13	9 mg	2	10-14	12	18-22	30	10-16	Hypertonie + 8 cm
7111	8 kg	20 cg	10	2,5 mg	2	10-14	12	18-22	40	22-24	Hypertonie + 8 cm
7120	15 kg	35 cg	12-14	3 mg	2	10-12	12	10-14	25	10-12	0
7128	14 kg	30 cg	16-20	3 mg	2	23-28	12	32-36	20	18-26	Hypertonie + 7 cm
7133	8 kg	16 cg	10-14	4 mg	2	8-16	12	8-14		20-24	0
7141	16 kg	40 cg	14-22	4 mg	2	18-22	12	20-24	30	20-22	0
7145	14 kg	35 cg	6- 8	3 mg	2	8-10	12	6-8	30	6-10	0
7151	16 kg	40 cg	12-14	4 mg	2	9-14	12	10-14	25	7-12	0
7155	14,5 kg	35 cg	13-16	3 mg	2	12-16	12	16-20		14-20	Hypertonie + 4 cm
7338	16 kg	35 cg	9-12	4 mg	2	8- 9	12	8- 9	25	9-11	0
7339	10 kg	20 cg	8-10	2,5 mg	2	5		5	35	11	Hypotonie — 4 cm
7344	22 kg	50 cg	22	6 mg	2	10-12		10-12	15	20	Hypotonie — 10 cm
7346	19 kg	38 cg	17-20	5 mg	2	24		24	20	17	Hypertonie + 5 cm
7347	25 kg	50 cg	21	6,5 mg	2	9		9	25	21	Hypotonie — 12 cm

PS : Pression au " SANBORN "

PM : Pression au " MANOMÈTRE "

LA SUCCINYLCHOLINE (CELOCURINE) SES EFFETS SUR LA PRESSION BILLIAIRE

Le diiodure de Succinylcholine : CELOCURINE est un curarisant de synthèse dont les propriétés furent reconnues par D. BOVET en 1949.

Il est en fait constitué par deux molécules d'acétyl-choline réunies par leurs extrémités acétiques. Il s'agit donc d'un leptocurare qui agit par dépolarisation de la plaque motrice.

On l'introduit dans l'organisme par voie intra-veineuse à la dose de 1/4 de mg. par kilo de poids.

Une phase de trémulations survient 20 à 30 secondes après l'injection, précédant la paralysie musculaire qui s'installe rapidement (20 à 60 secondes). Celle-ci apparaît dans le même ordre qu'avec la D-Tubocurarine, mais ici, les étapes sont « brûlées » et le relâchement des muscles, d'emblée total.

La résolution musculaire dure de 2 à 10 minutes.

La fugacité caractéristique de son action résulte d'une hydrolyse rapide de la molécule en acide succinique et choline sous l'effet des cholinestérases sériques. La nature des produits obtenus explique la toxicité si faible du produit.

Aux doses cliniques la transmission ganglionnaire est peu affectée. En revanche, à la disparition du relâchement musculaire apparaissent parfois larmoiement et sialorrhée.

La Célocurine est pratiquement sans effet sur la tension artérielle et le cœur, dépourvue d'effets histaminoïdes et ne potentialise pas les anesthésiques généraux.

La Prostigmine renforce son action : les deux substances sont synergiques.

En l'absence d'antagoniste chimique, le traitement préconisé en cas de surdosage se limite à la transfusion de sang frais apportant la cholinestérase, et à l'injection de Calcium intra-veineux.

Les avantages de ce produit se résument à ses trois propriétés essentielles : rapidité, constance et régularité d'action, sans effets secondaires.

LES CONDITIONS D'EXPÉRIMENTATION.

Nous avons pratiqué deux séries d'expériences (17 au total) :

- Une première série de 12 expériences où le mode d'enregistrement adopté fut le manomètre habituel. Dans 8 cas, nous avons pratiqué des contrôles radiologiques systématiques.
- Une deuxième série de 5 expériences avec enregistrement électronique de la pression. Dans 3 cas, il fut couplé à la manométrie habituelle.

La marche de l'expérience fut identique à celle de la D-Tubocurarine.

La Célocurine fut injectée à la dose de 1/2 mg. par kilo de poids, par voie intra-veineuse. Son action est précédée d'une brève crise clonique (fibrillation des muscles de la tête, contracture des pattes) suivie de résolution musculaire avec apnée. Le test d'élimination est le même que celui de la D-Tubocurarine.

LES EXPÉRIENCES.

Voir le Tableau en fin de Chapitre.

LES RÉSULTATS.

Nous avons noté *deux échecs*, comme pour l'expérience précédente dus à des élévations exagérées de la pression initiale, sans obstacle radiologiquement visible, sans coudure du trocart intra-cholédocien.

Sur les 15 expériences restantes, comprenant 18 résultats au total, nous relevons :

1° Avec la Manométrie (13 résultats) :

- 10 effets nuls ;
- 2 effets hypotoniques, entre 6 et 7 cm. d'eau ;
- 1 effet hypertonique, entre 5 et 6 cm. d'eau.

2° Avec le « Sanborn » (5 résultats) :

- 4 effets nuls ;
- 1 effet hypertonique : 6 cm. d'eau.

Des deux effets hypotoniques notés, l'un est indiscutable (N° 7248). Par contre, le second (N° 7252) appelle quelque réserve. Il a été obtenu après une expérience couplant les deux méthodes d'enregistrement. Or, cet effet hypotonique n'a pas été marqué sur le « Sanborn ». On peut donc émettre un doute sur la valeur de la pression initiale donnée par la manométrie habituelle.

Des deux effets hypertoniques, l'un est également indiscutable (N° 7200). Le second, très net, a été extrêmement fugace. Survenu 13 secondes après l'injection de Célocurine, il disparaît en 1 minute et, pour cette raison, ne s'inscrit pas sur la Mano-

métrie faite dans les conditions habituelles. Ceci souligne, sur le plan expérimental, l'intérêt de l'enregistrement électronique continu.

Au total, nous avons 77 % *d'effets nuls*. Si nous ajoutons que sur les 4 perturbations notées, une est douteuse, une autre trop fugace pour influencer de façon notable la pression biliaire, nous pensons qu'il est possible d'employer la Célocurine en chirurgie biliaire sans risque exagéré de voir la pression cholédocienne troublée.

Nous soulignerons enfin la durée d'action de ce curare, plus longue chez le chien (28 minutes en moyenne) que chez l'homme (5 minutes en général) sans que l'on puisse donner à ce fait une explication valable.

CELOCURINE

Expé- rience	Poids du chien	Dose Nesdo- nal	1 ^{re} Mano PS	Temp (minutes)	2 ^o Mano PS	Temp (minutes)	3 ^o Mano PS	Temp (minutes)	Mano PS	Mano PM	Résultats
7172	14 kg	20 cg	11-14	2	10-14	12	9-15	30	12-15	0	
7200	14 kg	35 cg	14-18	2	16-22	12	20-26	30	15-18	Hypertonie + 7 cm	
7210	15 kg	40 cg	14-16	2	13-16	12	12-14	30	12-14	0	
7216	25 kg	60 cg	9-14	2	9-14			18	10-15	0	
7217	16 kg	40 cg	8-12	2	7-12	12	6-10	35	10-12	0	
7233	21 kg	55 cg	9-10	2	10-14			20	12-16	Hypertonie + 5 cm	
7234	18 kg	45 cg	12-16	2	8-13			60	14	0	
7240	19 kg	45 cg	10-14	2	14-16			15	15-20	0	
7244	14,5 kg	35 cg	8-14	2	6-8	12	8-10	20	8-10	0	
7248	9 kg	22 cg	10	2	4			20	14-16	Hypotonie — 6 cm	
7258	25 kg	65 cg	9-11,5	2	9-11	12	7-9	18	12	0	
7259	15 kg	35 cg	12-15	2	12-15	12	12-15	10	12-15	0	
7246	16 kg	40 cg	6	2	4-8	12	4-5	40	4-5	4-8	0 (Mano.) Hyp. pas. Sn
7252	10 kg	20 cg	6-9	2	6-9	12-18	12	6-9	22	10-15	Hypotonie — 7 cm (M) 0 (Sanborn)
7261	20 kg	50 cg	4	2	5-7	2-10	12	4-5	60	4-5	4-8

PS : Pression au " SANBORN "

PM : Pression au " MANOMÈTRE "

LA GALLAMINE (FLAXEDIL)

SES EFFETS SUR LA PRESSION BILLIAIRE

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES.

Le FLAXEDIL, ou triiodoéthylate de Gallamine, étudié par D. BOVET en 1947, est un produit de synthèse dérivé d'un éther aromatique.

Sa formule chimique complexe et son mode d'action le classent parmi les pachycurares. Ses propriétés sont donc très proches de celles de la D-Tubocurarine, mais dépourvues d'effets secondaires.

On l'administre par voie intra-veineuse, à raison de 1 à 2 mg. par kilo de poids. Il ne précipite pas avec les solutions alcalines et peut être mélangé aux barbituriques.

La résolution musculaire obtenue est rapide (en 3 à 4 minutes), totale à dose suffisante et durable (30 à 40 minutes). Les muscles sont atteints dans le même ordre qu'avec les curares naturels.

Moins actif, à doses égales que la D-Tubocurarine, ses effets curarisants présentent l'avantage d'être :

— d'une part, plus étalés, permettant l'existence d'une marge appréciable entre la paralysie des abdominaux et celle du diaphragme, ce qui donne une grande souplesse à son emploi ;

— d'autre part d'être plus constants, supériorité habituelle des produits de synthèse sur les produits d'extraction.

Le Flaxédil présente peu d'affinités pour les synapses ganglionnaires. Le rapport entre la dose curarisante et la dose qui paralyse la transmission synaptique n'est que de 1/100 (1/5 avec la D-Tubocurarine). Il en résulte une absence presque complète d'effets secondaires, tout au plus existe-t-il une légère action vagolytique n'influençant pas la musculature lisse mais qui facilite l'intubation trachéale par diminution des réflexes laryngés et serait à l'origine d'une légère tachycardie fréquemment rencontrée.

La tension artérielle n'est pas déprimée, même sous l'effet de doses massives supérieures à la dose curarisante, pourvu qu'on assure une bonne oxygénation.

Les constantes biologiques ne sont pas modifiées et les sécrétions sont moins abondantes qu'avec les autres curares. Le produit semble dépourvu d'action histaminique et n'altère pas les parenchymes nobles.

Son élimination se fait par voie rénale.

L'injection intra-veineuse de néo-stigmine permet d'inverser ses effets.

LES CONDITIONS D'EXPÉRIMENTATION.

1° Deux séries d'expériences (20 au total) furent entreprises :

- Une série de 8 expériences, avec prises de pression au « Sanborn » seul ;
- Une série de 12 expériences avec prises de pression simultanées, au « Sanborn » et au Manomètre.

2° La marche de l'expérience est identique à celle des deux autres curares étudiés.

3° Le Flaxedil a été employé par voie intra-veineuse à la dose de 1/2 à 1 mg. par kilo de poids, provoquant l'apnée et nécessitant la mise en œuvre de la respiration contrôlée. Le test d'élimination est le même que celui de la D-Tubocurarine.

LES EXPÉRIENCES.

Voir le Tableau en fin de Chapitre.

LES RÉSULTATS.

— Sur ces 20 expériences, 5 sont inutilisables, où l'on note une discordance nette entre les résultats des deux méthodes d'enregistrement employées simultanément, avec, soit des pressions élevées au « Sanborn » non retrouvées au Manomètre (2 fois), soit l'inverse (3 fois). Ces discordances survenues en série étaient dues à une défaillance du manomètre électronique dont on connaît la fragilité.

— Dans les 15 expériences restantes, comportant 21 résultats, nous avons :

1° Avec le « Sanborn » seul :

— 12 effets nuls ;

— 2 hypotonies, entre 4 et 6 cm. d'eau.

2° Avec le Manomètre :

— 6 effets nuls ;

— 1 effet hypertonique : 11 cm. d'eau.

L'effet hypertonique (N° 7295), obtenu avec le Manomètre seul, en raison de la défaillance du « Sanborn » est net.

Des 2 effets hypotoniques :

— l'un (N° 7284) a été intense, progressif, prolongé pendant 45 minutes ;

— l'autre au contraire (N° 7334) a été immédiat, minime (4 cm.) et passager (5 minutes).

La durée d'action varie, chez le chien, entre 10 et 45 minutes, soit en moyenne 22 minutes.

En définitive, nous avons 85 % *d'effets nuls*, ce qui autorise son utilisation en pratique dans la chirurgie des voies biliaires avec contrôle manométrique per-opératoire.

FLAXEDIL

Expé- rience	Poids du chien	Dose Nesdo- nal	1 ^{re} Mano PS PM	Dose Flaxe- dil	Temps (minutes)	2 ^e Mano PS PM	Temps (minutes)	3 ^e Mano PS PM	Temps (minutes)	Mano (Réveil) PS PM	Résultats
7278	10 kg	25 cg	7-8	10 mg	2	7-8	20	4-6	35	4-5	0
7279	14 kg	35 cg	11	10 mg	2	9-12	12	9-12	15	9	0
7284	17 kg	35 cg	10	10 mg	2	6	12	3	45	7	Hypotonie — 7 cm
7285	21 kg	45 cg	9-12	10 mg	3	7-11	12	7-11	15	6-9	0
7289	17 kg	30 cg	12-14	10 mg	2	10-14	12	10-14	30	9-11	0
7330	5 kg	25 cg	12-15	8 mg	2	15-16	30	15-16		15-16	0
7332	6 kg	25 cg	9	8 mg	2	12	12	12	20	15	0
7334	16 kg	40 cg	11-12	10 mg	5	7	8	7-12	10	12	Hypotonie immédiate : — 4, — 5 cm
7295	15 kg	35 cg		12 mg	2	15-18			20	14	Hypertonie + 11 cm
7299	21 kg	50 cg	12-15	12 mg	2	12-15	12-14		25	13-15	14-16
7309	24 kg	50 cg	12-15	12 mg	2	12-15	15-20	12	12-15	15-19	30
7312	18 kg	40 cg	15	10 mg	2	14	14	14	15	15	15
7316	6 kg	15 cg	5-10	5 mg	2	6	12	6	15	7	8-10
7318	20 kg	40 cg	12-15	13 mg	2	12	10-12	10	12	12	14
7324	18 kg	42 cg	16	10 mg	2	14	14-16	14	25	11-14	14

PS : Pression au " SANBORN "

PM : Pression au " MANOMÈTRE "

DIETHAZINE - PETHIDINE (DOLOSAL - DIPARCOL) SES EFFETS SUR LA PRESSION BILIAIRE

LES PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES.

L'association de la PETHIDINE (ou DOLOSAL) et de la DIETHAZINE (ou DIPARCOL) présente des propriétés complémentaires si intéressantes qu'elle réalise à la fois une prémédication analgésique et un mélange protecteur contre la plupart des incidents et accidents de l'anesthésie générale.

La PETHIDINE est avant tout analgésique, la DIETHAZINE hypnogène ; l'addition de leurs effets centraux et périphériques est des plus favorables.

LA PÉTHIDINE (DOLOSAL).

Dérivé de la piperidine réalisé en 1939 par EISLEB et SCHAUMANN, le Dolosal, étudié en France par M. LABORIT et P. HUGUENARD, chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 1 méthyl-4-phényl-piperidine-4 carbonique s'apparente par sa structure chimique à l'Atropine et la Morphine, par ses propriétés pharmacologiques à la Papavérine.

Son principal intérêt en anesthésie résulte de son action analgésique d'origine centrale, complétée par un faible pouvoir hypnogène.

C'est également un vagolytique puissant doué de propriétés spasmolytiques neurotropes et myotropes.

Il exerce un pouvoir dépresseur respiratoire moins marqué que celui de la Morphine, provoque une chute légère de la tension artérielle et, sur le cœur, a les mêmes effets que la Quinidine.

Employé seul, il exerce, comme les opiacés, une action hypertonique sur le tractus biliaire.

LA DIÉTHAZINE (DIPARCOL).

La Diéthazine, découverte en 1944 pour ses propriétés antimalariques, est un produit de synthèse très voisin de la Prométhazine (Phénergan).

Elle se caractérise, en clinique, par ses propriétés hypnogènes amnésiantes et myorésolutives d'origine centrale, ainsi que par un pouvoir analgésique proche de celui du Dolosal.

Avant tout synaptolytique, elle exerce sur le système nerveux périphérique une double action :

— vagolytique très nette, mais aussi sympathicolytique.

Sans effet sur le système cardio-vasculaire, elle agit par contre d'une façon eupnéique sur la respiration, dont elle augmente la fréquence et l'amplitude. En outre, elle prévient les spasmes bronchiques et tarit les sécrétions.

Elle est faiblement anti-histaminique.

L'injection du mélange Diparcol-Dolosal entraîne un état de somnolence appelé par P. HUGUENARD « état crépusculaire ». Il s'agit d'une indifférence du sujet aux stimuli plutôt que de sommeil vrai, qui se complète par un effet amnésique complet et constant.

Pour passer de cet état à une anesthésie, il suffit de donner de faibles doses d'anesthésiques ou de curare ou, au besoin, de s'aider d'une anesthésie locale.

Elle permet, en outre, la réduction des incidents anesthésiques d'origine réflexe par diminution de tonus vagal, une amélioration respiratoire considérable par prédominance des effets diéthaziques eupnéiques, et l'absence de sécrétions bronchiques.

Ces deux substances administrées simultanément réalisent plus une médication de base qu'une narcose proprement dite ; c'est pour cette raison que nous l'avons insérée dans nos expériences, en pensant à son éventuelle utilité chez des malades opérés sous anesthésie locale, ou chez des malades pusillanimes. Elles peuvent aussi être utiles comme complément d'anesthésie chez des malades particulièrement résistants (Obèses - Ethyliques).

CONDITIONS D'EXPÉRIMENTATION.

1° Une seule série de 10 expériences, sous le seul contrôle de la Manométrie. La netteté des résultats obtenus, nous le verrons, a rendu superflu tout autre mode d'investigation de la pression biliaire.

2° Les différents temps de l'expérimentation se succèdent ainsi :

- Anesthésie générale, puis Manométrie-témoin ;
- Injection du mélange après réveil du chien ;
- Manométrie 2 et 10 minutes après réveil du chien ;
- Manométrie enfin, après nouveau réveil du chien et surtout réponse aux incitations douloureuses, critère clinique que nous avons considéré comme le test d'élimination du mélange utilisé.

3° Le mélange est obtenu avec une ampoule de 100 mg. de Dolosal (1 cc.) et une ampoule de 250 mg. de Diparcol (5 cc.),

soit 6 cc. dilués dans 4 cc. d'eau bidistillée, à seule fin de doser plus précisément l'injection. La dose à injecter est de 1/4 à 1/2 cc. du mélange suivant le poids du chien (de 10 à 20 kilos). Aussitôt après l'injection, on note un ralentissement du rythme respiratoire, parfois une apnée.

LES EXPÉRIENCES.

DIPARCOL - DOLOSAL

Expé- rience	Poids du chien	Dose Nesdo- nal	1 ^{re} Mano PM	Dose Dip-Dol	Temps (minutes)	2 ^o Mano PM	Temps (minutes)	3 ^o Mano PM	Temps (minutes)	Mano réveil PM	Résultats
7419	20 kg	35 cg	6	8 cg	2	18	10	17	73	10	Hypertonie + 9 cm.
7240	21 kg	45 cg	15	8,5 cg	2	22	10	24	35	17	Hypertonie + 9 cm.
7243	18 kg	35 cg	18	7 cg	2	24	10	22	22	16	Hypertonie + 6 cm.
7424	20 kg	40 cg	12	7 cg	2	20	10	18	30	14	Hypertonie + 8 cm.
7429	15 kg	30 cg	8	8,5 cg	2	17	10		21	8	Hypertonie + 9 cm.
7432	16 kg	30 cg	8	7 cg	2	17	10	14	20	11	Hypertonie + 9 cm.
7438	16 kg	30 cg	14	7 cg	2	26	10	24	15	22	Hypertonie + 12 cm.
7439	13,5 kg	25 cg	14	8 cg	2	26	10	16	12	14	Hypertonie + 12 cm.
7447	30 kg	50 cg	8	7 cg	2	8	10	8	20	8	0
7449	25 kg	50 cg	16	12 cg	2	36	10	30	15	30	Hypertonie prolongée + 14 cm

LES RÉSULTATS.

Sur ces 10 expériences, nous obtenons :

- 9 effets hypertoniques entre 6 et 20 cm. d'eau ;
- 1 effet nul.

La durée d'action est en moyenne de 21 minutes, avec des écarts de 12 à 35 minutes.

La constance et l'intensité des effets hypertoniques observés, en partie prévisibles, sont telles qu'elles nous autorisent à ne pas insister davantage sur les conclusions pratiques à tirer de cette expérimentation, les chiffres parlant d'eux-mêmes et suffisant à condamner de manière formelle l'emploi du mélange Dolosal-Diparcol avant toute exploration manométrique et radiologique per-opératoire.

APPLICATIONS DES CONCLUSIONS EXPÉRIMENTALES A L'ANESTHÉSIE EN CHIRURGIE BILIAIRE

Pour déterminer notre choix des produits susceptibles d'être utilisés sans risque en chirurgie biliaire en fonction des résultats expérimentaux obtenus, nous aurions pu tenir compte de la sensibilité particulière du chien, souvent capricieuse ou déroutante, quelquefois même paradoxale, à toute injection d'anesthésique ou de curare ; ou encore de quelques-unes des modifications observées, douteuses ou très fugaces.

Nous avons préféré baser ce choix sur le pourcentage d'effets nuls qui représente fidèlement, à notre sens, le degré d'innocuité de ces différents produits sur la pression biliaire.

Ainsi avons-nous éliminé de notre arsenal anesthésique ceux des produits dont les effets nuls ne dépassent pas 70 % des cas : la D-Tubocurarine qui modifie la pression biliaire dans plus de la moitié des cas (57 %) et le mélange Diparcol-Dolosal qui provoque une hyperpression dans 90 % des cas.

Restent deux anesthésiques généraux :

- le FLUOTHANE, avec 90 % d'effets nuls ;
- le VIADRIL, avec 70 % d'effets nuls ;

deux curarisants utilisés comme adjuvants de l'anesthésie :

- le FLAXEDIL, avec 85 % d'effets nuls ;

— la CELOCURINE, avec 77 % d'effets nuls.

LES ANESTHÉSIIQUES.

Ils posent à notre avis deux problèmes d'application bien différents :

Le Fluothane :

Au vu de son inefficience presque absolue sur la pression biliaire, il nous paraît devoir être utilisé au même titre que l'Ether, voire même utilement le remplacer.

— En effet, sans vouloir condamner l'Ether, dont J. BOUR-REAU a pu dire que « sa mauvaise réputation ne repose sur aucune base solide et est encore aujourd'hui un des anesthésiques les plus répandus », il présente certains inconvénients majeurs :

- Hypersécrétions bronchiques gênant le déroulement de l'anesthésie (et même de la Manométrie) pouvant entraîner des complications pulmonaires post-opératoires par stase ;
- Réveil tardif accompagné de nausées et de vomissements ;
- Risques d'explosion qui, malgré les précautions prises (bistouri électrique à l'Azote), doivent cependant rester présents à l'esprit.

Or, tous ces inconvénients n'existent pas avec le Fluothane qui a en outre l'avantage de sa puissance et de sa rapidité d'action. En revanche, une marge de sécurité moins grande, une manipulation délicate, en font un narcotique qui ne doit pas être utilisé par des anesthésistes inexpérimentés.

In fine, l'indication de principe peut être justifiée surtout chez les malades sécrétants bronchiques ou emphysémateux, avec la seule restriction de l'administrer avec précaution.

Quant au *Viadril*, nous pouvons faire quelques restrictions sur son emploi en chirurgie biliaire avec contrôle manométrique,

son pourcentage d'effets nuls se situant à la limite inférieure de ce qu'il est possible d'admettre. Cependant, ses deux avantages majeurs d'anesthésique non toxique et d'action peu puissante peuvent légitimement le faire préférer chez des sujets fragiles, âgés, cardiaques, en état général précaire, pour lesquels l'anesthésie à l'Ether ou au Fluothane représenterait une agression difficilement surmontable tant dans sa période per-opératoire que post-opératoire immédiate. De plus, son action parfois insuffisante pourra être complétée par de petites doses de Penthio-barbital ou de Curarisants, inactifs sur la pression biliaire ; voire même par une simple anesthésie locale.

Donc, en principe, *indication de nécessité* seulement, dans les cas où l'état général du malade prime le risque de voir modifier la pression biliaire par le Viadril.

LES CURARISANTS.

Leurs indications se posent de façon à peu près identiques pour l'un et l'autre :

Le Flaxedil :

Il sera toutefois préféré en raison de son innocuité légèrement plus grande sur la pression des voies biliaires, soit pour améliorer la résolution musculaire au cours d'une anesthésie au Viadril, soit dans le cas d'une anesthésie classique à l'Ether sur un sujet particulièrement résistant, et chez lequel le calme nécessaire à la Manométrie ne peut être obtenu.

Une seule réserve à son emploi : l'action potentialisatrice de ce curare avec l'Ether : risque de dépression respiratoire qui peut subsister après l'intervention, et nécessite, de ce fait, l'emploi de doses minimales.

La Célocurine :

Par son action myorésolutive de courte durée, elle se prête mieux par contre à un renforcement de l'anesthésie pour le laps

de temps couvrant la Manométrie et ne présente pas le risque éventuel d'une hypoxie post-opératoire.

Elle peut également trouver son indication en vue de faciliter une intubation trachéale lors d'une anesthésie au Fluothane ou au Viadril.

CONCLUSIONS

I. — Reprenant les recherches qu'avaient faites R. FEIT et M. RADEMAKER, en 1951, sur les conditions techniques de l'exploration manométrique et radiologique per-opératoire des voies biliaires, une nouvelle série de 76 expériences sur le chien a été entreprise en vue d'étudier les effets biliaires de certains produits anesthésiques et curarisants couramment utilisés en chirurgie générale.

II. — A la mesure des pressions vésiculaires est substituée celle des pressions cholédociennes, et la technique est celle même utilisée en chirurgie humaine par intubation transcystique. La mise en service du manomètre électronique permet un enregistrement prolongé, au besoin pendant plus d'une heure.

III. — Deux anesthésiques très différents ont été étudiés : le VIADRIL, anesthésique non barbiturique, injecté par voie intraveineuse, et le FLUOTHANE, anesthésique volatil, administré par inhalation. Ces deux produits, dans 80 % des cas, n'ont aucun effet appréciable sur le tonus des voies biliaires.

IV. — Des trois curares expérimentés : un curare naturel, la D-TUBOCURARINE, deux produits de synthèse : CELOCURINE et FLAXEDIL, seule la D-TUBOCURARINE entraîne des perturbations nettes dans le sens de l'hyper ou de l'hypotonie.

V. — La constance et l'intensité des effets hypertoniques de l'association DIPARCOL-DOLOSAL font condamner son emploi au cours de la chirurgie biliaire sous contrôle manométrique et radiographique.

BIBLIOGRAPHIE

- ADRIANI (J.). — The pharmacology of anesthetic drugs. Charles C. Thomas, Edit., Springfield, 1960.
- ALBOT (G.) et POILLEUX (F.). — Les voies biliaires. Masson & C^{le}, Edit., Paris, 1953.
- BAISSET A.), LAPORTE (Y.) et GREZES-RUERT (F.). — Etude pharmacodynamique de quelques substances curarisantes. *Toulouse Méd.*, II, 521-533, 1949.
- BAUDOIN (Y.). — Indication et technique de l'anesthésie par le Viadril G (Hydroxyprégnandione) utilisé comme anesthésique isolé. *La Semaine des Hôpitaux*, 47 : 2242-2244, 1963.
- BENDALI-AMOR (S.). — 500 cas de chirurgie des voies biliaires sous contrôle radio-manométrique per-opératoire. *Thèse*, Paris, 1961.
- BERNASCONI (Le). — Sept ans de chirurgie biliaire sous contrôle manométrique et radiologique per-opératoire. *Thèse*, Genève, 1957.
- BISQUERRA (E.), POROT (M.) et DESCUNS (P.). — La Celocurine en pratique anesthésiologique. *Afrique Française Chirurgicale*, 3, 1955.
- BIZARD (M.-G.). — Pharmacodynamie des curares et des produits curarisants. *Lille Chir.*, 21 : 105-112, 1949.
- CAILAR (J. du). — Notre expérience du Viadril. Entretiens d'Anesthésiologie de Montpellier, 23 janvier 1958.
- CHIRAY (M.) et PAVEL (L.). — Contractilité de la vésicule biliaire. Etude expérimentale. *J. Physiol. et Path. gen.*, 23 : 319-331, 1925.
- COLEMAN (F.-P.). — The effect of anesthesia on hepatic function. *Surgery*, 3 : 87-93, 1938.

- DALLEMAGNE (J.). — Aspects actuels de l'anesthésiologie. Masson & C^{ie}, Edit., 1949.
- DEBONNIÈRE (N.). — Contribution à l'étude du succinate sodique de 21-hydroxy-prégandione. *Thèse*, Bordeaux, 1957.
- DELAVEAU (P.). — Un dérivé des hormones stéroïdes à propriétés anesthésiques : l'hydroxy-21-prégnandione 3-20. *Produits pharm.*, 21, 4 : 231, 1956.
- DELEUZE (R.). — L'action Diethazine-Pethidine (Diparcol-Dolosal) en anesthésiologie. *Suppl. des monogr. méd. et scient.*, 95 : 5-6, 1961.
- DU BOUCHET (N.) et LE BRIGAND (J.). — Anesthésie et Réanimation (2 volumes). Flammarion, Edit., Paris, 1958.
- EVERETT (G.). — Pharmacological studies of D. Tubocurarine and other curare fractions. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 92 : 236-248, 1948.
- FEIT (R.). — Etude expérimentale des conditions techniques de l'exploration manométrique et radiologique per-opératoire des voies biliaires. *Thèse*, Lyon, 1951.
- FEIT (R.), RADEMAKER (M.) et TRIAS-FARGAS (B.). — Anesthésie en chirurgie biliaire sous contrôle manométrique et radiographique per-opératoire des voies biliaires. Etude expérimentale. *Lyon Chir.*, 46 : 587, 1951.
- GUARRIGUES (G.). — Contribution à l'étude des effets narco-analgésiques de l'hémisuccinate de 21-hydroxyprégnandione en Chirurgie. *Thèse*, Toulouse, 1957.
- GILLIS (J.). — L'anesthésie dans les interventions chirurgicales sur les voies biliaires. *Acta Chir. Belg.*, 7 : 513-518, 1949.
- GROSS (E.-G.) et CULLEN (S.-C.). — The action of curare on the smooth muscle of the small intestine and on the blood pressure. *Anesth.*, 6 : 231-238, 1945.
- GUILLET (R.). — L'innervation des voies biliaires et chirurgie. La spanchnicectomy droite dans le traitement des vésicules de stase. *Thèse*, Lyon, 1942.
- GUY (P.). — De l'emploi d'un curarisant de synthèse dans les narcoses barbituriques. *Presse Méd.*, 78 : 1371-1373, 1950.

- HALPERN (B.-N.) et BOURDON (G.). — Curare et système neuro-végétatif. *In* : Le Curare. Physiologie générale, indications thérapeutiques. Edit. E. S. F., 1948.
- HANQUET (M.). — Action du Fluothane sur les inhibiteurs de la transmission neuro-musculaire. *Anesth. Analg.*, XVIII : 461, 1961.
- HANSEN (J.), DAVIES (J.-I.) and MARDY (H.-M.). — Fluothane. Clinical appraisal and report of his use in 1000 cases. *J. Kansas Med. Sec.*, 60, 3 : 126-130, 1959.
- HARROUN (P.), BECKERT (F.), FISCHER (C.). — The physiologic effects of curare and its use as an adjunct to anesthesia. *Surg. Gynec. and Obst.*, 84 : 491, 1947.
- HEROLD (M.), ALANO (J.), MATHIS (P.) et CAHN (J.). — Les narcotiques non barbituriques sont-ils des agents anesthésiques ? *Anesth. Analg.*, XVI, 5 : 1000-1011, 1959.
- HUGUENARD (P.). — Essais d'anesthésie générale sans anesthésique. *Anesth. Analg.*, VIII, I : 5, 1951.
- HUGUENARD (P.). — L'hydroxydione. Pharmacologie. *In* : Les anesthésiques intra-veineux non barbituriques. *Anesth. Analg.*, XVI, 5 : 886-906, 1959.
- HUGUENARD (P.). — Un nouvel orthocurare français de synthèse (le 3.697 R.P.). *Thèse*, Paris, 1948.
- HUGUENARD (P.) et ROUX (M.). — Problèmes posés à l'anesthésiologiste par la chirurgie biliaire. *Exposés d'Anesth.* Masson & C^{ie}, Edit., T. I. : 38-46, 1960.
- JACQUIN (F.). — Anesthésie, Réanimation en chirurgie hépato-biliaire. *Cahiers d'Anesth.*, 7, 3, XII : 234-236, 1952.
- JOHNSTONE (M.). — Action du Fluothane sur le foie. Colloque international d'Enghien. Livre des Rapports et Discussions. 11-26, 1962.
- KERN (E.). — Le curare en anesthésie. Masson & C^{ie}, Edit., 1950.
- KERN (E.). — Les indications particulières de l'anesthésie stéroïde. *Anesth. Analg.*, XIV, 3 : 553-564, 1957.
- KERN (E.). — La pratique de l'anesthésie stéroïde. *Cahiers d'Anesth.*, 7, 5 : 399, 1960.
- LABORIT (M.). — L'anesthésie potentialisée. *Sinosis*, 6, 3 : 15-22, 1955.

- LABORIT (M.) et LÉGER (L.). — Utilisation d'un antihistaminique de synthèse en thérapeutique. *Presse Méd.*, 14 : 170-171, 1948.
- LENGLART (L.). — Anesthésie en chirurgie biliaire avec contrôle radiologique et manométrique per-opératoire. *Thèse*, Lille, 1950.
- LENGLART (L.). — Réflexions sur l'anesthésie et la réanimation en chirurgie hépatobiliaire. *Anesth. Analg.*, XX, 3 : 603-608, 1963.
- LOPES-SOARES (E.). — Le Fluothane utilisé avec les barbituriques et les curarisants à action fugace. Colloque international d'Enghien, 1961. Libre des Rapports et Discussions, 101-106, 1962.
- LORHAN (P.-H.) et DAVIES (J.-I.). — Halothane (Fluothane). A clinical appraisal. *Amer. Surgeon*, 25, I : 28-32, 1959.
- MALLET-GUY (P.), JEANJEAN (R.) et MARION (P.). — La chirurgie biliaire sous contrôle radiologique et manométrique per-opératoire. Masson & C^{ie}, Edit., Paris, 1947.
- MALLET-GUY (P.), FEIT (R.), CHEVALIER (J.) et LIOU-TCHUNG TCHE. — Etude expérimentale des conditions techniques de l'exploration manométrique et radiologique per-opératoire des voies biliaires. *Lyon Chir.*, 46 : 667, 1951.
- NASH (D.-F.). — Distribution, metabolism and excretion of D-Tubocurarine chloride and related compounds in man and other animals. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 105 : 299-316, 1952.
- MERCIER (J.), GAVEND (M.), GAVEND (M.-R.), DESSAIGNES (S.) et HUGUENARD (P.). — Contribution à l'étude pharmacologique de trois anesthésiques intra-veineux non barbituriques. *Anesth. Analg.*, XVI, 5 : 979-999, 1959.
- MENGUY (R.-B.), HALLENBECK (G.-A.), BOLLMAN (J.-L.) and GRINDLAY (J.-H.). — Lutraductal pressures and sphincteric resistance in canine pancreatic and biliary ducts after various stimuli. *Surg. Gyn. Obst.*, 106 : 306-320, 1958.
- MINVIELLE (Cdt) et SOUFFRIN (M.). — A propos d'une nouvelle forme de l'hémisuccinate de 21-hydroxy-prégandione : le Viadril-glycocolle. Son intérêt en anesthésiologie. *Bordeaux Chir.*, II : 1963.
- MORISOT (D.). — L'association Diparcol-Dolosal ; anesthésie de base. *Anesth. Analg.*, XII, 2 : 358, 1955.
- MURPHY (P.-F.), GUARDAGNI (M.-P.) et DEBON (F.). — L'emploi des stéroïdes en anesthésie humaine. *Méd. et Hyg.*, 297 : 251, 1955.

- PAYNE (J.-P.) et PLANTEVIN (M.). — Action du Fluothane sur le cœur. Coll. internat. d'Enghien, 1961. Livre des Rapports et Discussions, 27-37.
- PEZZUOLI (G.) et MONTORSI (W.). — De l'anesthésie dans l'exploration manométrique per-opératoire des voies biliaires. *Lyon Chir.*, 46 : 587, 1951.
- RAVENTOS (J.). — Action du Fluothane sur les mécanismes régulateurs de la tension artérielle. Coll. internat. d'Enghien, 1961. Livre des Rapports et Discussions, II : 26.
- RIoux (J.). — Importance de l'analgésie dans le complexe dit « Anesthésie générale ». *Thèse*, Lyon, 1959.
- ROUX (M.), HUGUENARD (P.) et BOUE (A.). — Technique anesthésique pour les interventions de chirurgie biliaire avec contrôle radio-manométrique per-opératoire. *Presse Méd.*, 57 : 879, 1949.
- ROYER (M.) et MANFREDI (F.-J.). — La résistance du sphincter d'Oddi. *Rev. Soc. Argent. de Biol.*, 22, N°s 1 et 3, 1946 ; N° 3, 1948.
- RYAN (J.-D.), DOUBILET (M.) and MULOLLAND (J.-H.). — Observations on biliary - pancreatic dynamics in a normal human. *Gastroenterology*, XVIII, I : 1949.
- SALEMBIER (Y.). — L'anesthésie en chirurgie biliaire sous contrôle manométrique et radiologique. *Lyon Chir.*, 46 : 122-127, 1951.
- SETBON (N.). — Contribution à l'étude de l'association diathazine-péthidine (Diparcol-Dolosal) en Anesthésiologie. *Thèse*, Lyon, 1959.
- SIMON (E.), ROUX (Ch.) et LAURAS (M.). — Note sur l'anesthésie en chirurgie des voies biliaires. *Rev. Agress.*, 3 : 273-276, 1962.
- THURIES (J.), LOUVET (M.), ESPINASSE (A.) et BUSSENAULT (J.). — Etude clinique de 500 anesthésies stéroïdes en méthode rapide. *Cahiers d'Anesth.*, 9 : 4-5, 1962.
- VIGNON (M.). — Le curare en anesthésie chirurgicale. *Thèse*, Lyon, 1949.
- VOURC'H (G.). — Le Fluothane. *Encycl. Med. Chir.*, I, Paris, 36990 A, 1959.
- VOURC'H (G.). — Effets cardio-vasculaires du Fluothane. Coll. Internat. d'Enghien, 1961. Livre des Rapports et Discussions, II : 26.
- WIEMERS (K.). — *Klinische Erfahrungen und dem Inhalations narkoticum Halothan Anaesthetist*, 8, 6 : 167-171, 1959.

WIEN (P.). — The curarising properties of R.P. 3697. *Arch. Internat. Pharmac.*, LXXVII, I : 1948.

YVERGNEAUX (E.) et BREMER (A.). — Chirurgie hépatique. *Acta Chir. Belg.* Suppl. I : 127-263, 1963.

TABLES DES MATIÈRES

<i>Introduction</i>	15
<i>Historique</i>	17
I. — <i>Technique expérimentale</i>	21
1° Les sujets d'expérience	21
2° L'intervention	21
3° Les méthodes d'enregistrement	23
4° Le contrôle radiologique	25
II. — <i>L'HYDROXYDIONE (VIADRIL). Ses effets sur la pression biliaire</i>	27
III. — <i>L'HALOTHANE (FLUOTHANE). Ses effets sur la pression biliaire</i>	33
IV. — <i>LA D-TUBOCURARINE. Ses effets sur la pression biliaire</i>	39
V. — <i>LA SUCCINYLCHOLINE (CELOCURINE). Ses effets sur la pression biliaire</i>	45
VI. — <i>LA GALLAMINE (FLAXEDIL). Ses effets sur la pression biliaire</i>	51
VII. — <i>DIETHAZINE - PETHIDINE. (DOLOSAL DIPARCOL). Ses effets sur la pression biliaire.</i>	57
VIII. — <i>Applications des conclusions expérimentales à l'anesthésie en chirurgie biliaire</i>	63
<i>Conclusions</i>	67
<i>Bibliographie</i>	69

